

Colección

Trabajos Clave

Serie

Tratamiento de la Esclerosis Múltiple

Equivalencias del Acetato de Glatiramer Genérico para la Esclerosis Múltiple

Cleveland Clinic, Cleveland, EE.UU.

JAMA Neurology

72(12):1433-1441, Dic 2015



Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

Equivalencias del Acetato de Glatiramer Genérico para la Esclerosis Múltiple

Resumen objetivo elaborado
por el Comité de Redacción Científica de SICC en base al artículo
**Equivalence of Generic Glatiramer Acetate in Multiple Sclerosis:
A Randomized Clinical Trial**

de los autores
Cohen J, Belova A, Barkhof F y colaboradores

integrantes de la
Cleveland Clinic, Cleveland, EE.UU.

El artículo original, compuesto por 9 páginas, fue editado por
JAMA Neurology
72(12):1433-1441, Dic 2015

Dado que las patentes para los fármacos utilizados en la esclerosis múltiple están por expirar, es posible diseñar alternativas genéricas para reducir los costos para los pacientes y el sistema de salud. El acetato de glatiramer genérico es equivalente al preparado original en cuanto a eficacia, seguridad y tolerabilidad para el tratamiento de la esclerosis múltiple con recaídas y remisiones.

Introducción

Se cree que el mecanismo de acción del acetato de glatiramer, fármaco compuesto por varios polipéptidos, se relaciona con mecanismos de la inmunidad adaptativa e innata. Además, la probabilidad de que se desarrolle esclerosis múltiple (EM) clínicamente definida luego de un primer episodio desmielinizante, es menor en los pacientes tratados con acetato de glatiramer. En estudios posteriores y de seguimiento a largo plazo se confirmó la eficacia, seguridad y tolerabilidad de este compuesto.

La medicación representa uno de los principales costos del tratamiento de la EM, y si bien menos de 0.1% del total de recetas en los Estados Unidos son para acetato de glatiramer, este fármaco explica el 3.1% de los gastos totales en medicación.

Las patentes de este fármaco y del interferón beta están por expirar, por lo que ha surgido la oportunidad de diseñar alternativas genéricas y reducir los costos para los pacientes y el sistema de salud. La evaluación de la equivalencia farmacológica (calidad, dosis, vía de administración e ingredientes activos) y la bioequivalencia (tasa de absorción) de los genéricos permite comprobar si la seguridad y la eficacia del fármaco son similares a los preparados originales.

El uso de modelos con animales no permite predecir la conducta del fármaco en los seres humanos, y no es posible determinar la farmacocinética del acetato de glatiramer ni existen biomarcadores validados disponibles para esta enfermedad (que no sean estudios por imágenes).

Con frecuencia es necesario realizar ensayos clínicos para evaluar los compuestos genéricos. En consecuencia, los autores se propusieron analizar la equivalencia de los compuestos genéricos con el acetato de glatiramer original en pacientes con EM.

Métodos

Se realizó un estudio multicéntrico, aleatorizado, a doble ciego, controlado con placebo y con fármaco activo, en fase III, en el que fueron incluidas personas de 18 a 55 años con EM (diagnosticada mediante los criterios de McDonald) y con puntajes de discapacidad de 0 a 5.5 en la *Expanded Disability Status Scale* (EDSS). Además los pacientes debían presentar entre 1 y 15 imágenes realizadas con gadolinio en la RMN y al menos una recaída documentada en el año previo. Participaron 118 instituciones médicas de 17 países.

Se excluyeron los individuos con enfermedad clínicamente importante o anomalías en los estudios de laboratorio, además de aquellos expuestos previamente a acetato de glatiramer original o a terapias con agentes inmunosupresores.

Los pacientes fueron aleatorizados (a una razón de 4.3:4.3:1) para recibir 20 mg de acetato de glatiramer genérico, 20 mg del fármaco original o bien placebo, por vía subcutánea durante nueve meses. Los neurólogos tratantes realizaron el seguimiento mediante la EDSS al inicio y luego de 6 y 9 meses de tratamiento. A los participantes que completaban la etapa doble ciego se les ofreció

continuar recibiendo el fármaco durante un período de extensión de 15 meses. Se realizaron consultas para evaluar la seguridad al inicio del estudio y después de 1, 3, 6 y 9 meses del inicio, y se llevaron a cabo RMN cerebrales al inicio y tras 7, 8 y 9 meses de la intervención. Se solicitó a los pacientes que completaran un registro durante 14 días consecutivos entre el comienzo del estudio y al tercer mes para constatar síntomas en el sitio de inyección (dolor, picazón, enrojecimiento, hinchazón o bultos) asociados con el tratamiento. El principal resultado que se evaluó fue el número total de lesiones que realzan con gadolinio (número acumulativo de lesiones nuevas y persistentes) entre los 7 y los 9 meses posteriores al inicio de la intervención; se analizó además la tasa anual de recidivas, los cambios en el puntaje EDSS entre el comienzo y el final del estudio, la presencia acumulativa combinada de lesiones activas únicas entre el séptimo y el noveno mes, cambios en el número y el volumen de las lesiones hiperintensas en las imágenes T2 entre el inicio del estudio y el mes 9, porcentaje de cambio en el volumen cerebral normalizado en ese período y la proporción de individuos libres de enfermedad activa al finalizar la intervención.

La recidiva fue definida como la presencia de síntomas neurológicos nuevos o recurrentes, sin fiebre o infección, con al menos 24 horas de duración y acompañados por hallazgos neurológicos objetivos nuevos en el examen físico. Se definieron los cambios sostenidos en el puntaje EDSS como el aumento en al menos 1.0 o 1.5 puntos si el nivel basal era ≥ 1.0 o de 0, respectivamente. Se consideró que no había enfermedad activa ante la ausencia de recidiva, cambios sostenidos en la escala EDSS o lesiones nuevas o de mayor tamaño que realzan con gadolinio o son hiperintensas en la secuencia T2. Se realizaron análisis de laboratorio y seguimiento de efectos adversos y signos vitales.

Para establecer el margen de equivalencia de las lesiones que realzan con gadolinio, entre el compuesto genérico y el original, se fijó un límite superior de 1.375 e inferior de 0.727. Además, se consideró que, para que hubiera equivalencia, la eficacia de la intervención en los grupos tratados con acetato de glatiramer debía ser superior a la del placebo, y el intervalo de confianza (IC) del 95% debía estar comprendido por los márgenes de equivalencia. Los análisis de sensibilidad y seguridad fueron llevados a cabo utilizando el conjunto completo de pacientes (todos los aleatorizados que hubieran recibido por lo menos una inyección), y el análisis primario de eficacia requirió el grupo completo evaluado por protocolo (todos los participantes que recibieron 80% a 120% de

las dosis planificadas en los primeros siete meses, con al menos una evaluación de eficacia entre el séptimo y el noveno mes, sin violaciones importantes del protocolo).

Resultados

De 1549 pacientes identificados inicialmente, se aleatorizaron 796 (la mayoría de los restantes fueron excluidos por el criterio del número de lesiones en la RMN). El 92.3% completaron el seguimiento durante nueve meses (con proporciones similares en los tres grupos). La media del número de lesiones que realzan con gadolinio entre el séptimo y el noveno mes fue significativamente menor en los dos grupos que recibieron acetato de glatiramer, en comparación con el grupo placebo ($p < 0.001$). El promedio del número de lesiones fue 0.45 y 0.41 en quienes recibieron el fármaco genérico y el original, respectivamente (1.095 de razón entre ambos, IC 95%: 0.883 a 1.360, intervalo que contiene el margen preestablecido de concordancia de 0.727 a 1.375). Los análisis posteriores de las lesiones nuevas en la RMN ratificaron estos resultados.

La tasa estimada de recidivas anuales fue de 0.31 (IC 95%: 0.20 a 0.48), 0.40 (IC 95%: 0.26 a 0.62) y 0.38 (IC 95%: 0.22 a 0.66), en quienes recibieron el compuesto genérico, el original y placebo, en ese orden. El porcentaje de individuos que no presentaron recidivas durante el estudio fue de 79.3%, 73.9% y 73.8% en los tres grupos, respectivamente, y la media de los puntajes de EDSS fue estable en los tres grupos, con 9.3%, 9.2% y 7.1% de individuos libres de enfermedad en ese orden. Una proporción similar de individuos (entre 51.0% y 56.0%) en los tres grupos informaron efectos adversos. Tanto en el grupo del fármaco original como del genérico fueron infrecuentes los eventos graves asociados al abandono del estudio. Los más frecuentes fueron recidivas de EM, bronquitis, reacción anafiláctica y angioedema.

La proporción de individuos con reacciones locales en el sitio de inyección fue similar entre los grupos tratados con glatiramer (22.9% y 23.2% de los tratados con el fármaco genérico y el original, respectivamente), en comparación con 16.7% en quienes recibieron placebo. En 6.8% y 5.0% de los individuos en los primeros dos grupos hubo reacciones inmediatas (0% en el grupo placebo), especialmente en los primeros cinco minutos posteriores a la inyección, con resolución en las primeras 24 horas.

Discusión y conclusiones

Este estudio representa la primera investigación en fase III sobre la eficacia de medicación genérica que modifica la enfermedad en la EM; previamente se observaron resulta-

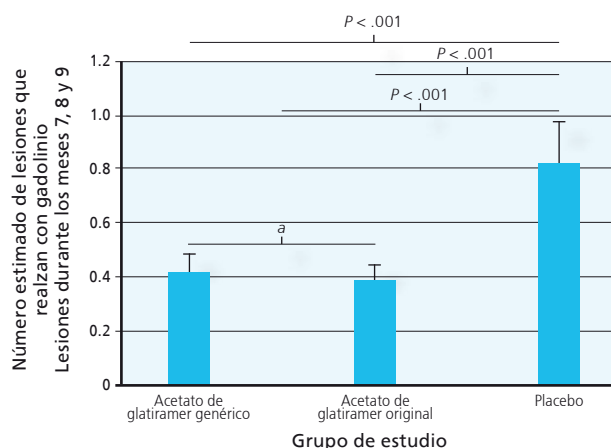
dos similares, en comparación con el fármaco original, en cuanto a varios factores químicos, bioquímicos, biológicos y de toxicología no clínica. En un estudio en fase I con 20 voluntarios sanos se halló que el acetato de glatiramer genérico era seguro y su inyección era tolerable, similar a la del compuesto original.

En el presente estudio aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo con comparador activo, se observó que el acetato de glatiramer genérico es eficaz y se asocia con menor número de lesiones que realzan con gadolinio en la RMN, en forma similar al fármaco original. Si bien no se definieron formalmente los márgenes de equivalencia para lesiones en la RMN y los criterios clínicos, los IC 95% para los dos grupos expuestos al fármaco se superpusieron en forma considerable. El preparado genérico se asoció con un perfil de seguridad y tolerabilidad adecuado durante nueve meses, al igual que la formulación original.

En los Estados Unidos se aprobó recientemente otra forma de acetato de glatiramer genérico tras la demostración de su equivalencia fisicoquímica, biológica e inmunológica en un modelo experimental murino de encefalomiелitis, sin pruebas clínicas. En Europa, debido a la complejidad del compuesto se considera necesario demostrar la eficacia, seguridad y tolerabilidad de este fármaco en ensayos clínicos. Es por esto que se llevó a cabo la presente investigación con un diseño de equivalencia y la inclusión de un grupo expuesto a placebo, para que el estudio sea sensible.

El principal resultado evaluado fue la actividad de las lesiones que realzan con gadolinio, criterio considerado más sensible que las tasas de recidiva o la discapacidad. En algunos pacientes la tasa de correlación entre las lesiones en la RMN y las manifestaciones clínicas es baja, por lo que las autoridades suelen exigir que se evalúen criterios de los estudios por imágenes como pruebas de la eficacia del fármaco. Sin embargo, en dos metanálisis se halló que para la forma de EM con recidivas y remisiones había alta correlación entre estas imágenes y la tasa de recidivas, y las primeras predecían la magnitud del efecto del tratamiento sobre las recidivas. Esta observación implica que el uso de marcadores de la RMN podría ser útil como criterio de evaluación de ensayos clínicos en algunas circunstancias, incluyendo la valoración de la eficacia de formas genéricas de algún fármaco. En este estudio se realizaron RMN cerebrales entre los 7 y los 9 meses, sobre la base de pruebas previas de que había diferencias significativas entre quienes recibían acetato de glatiramer o placebo desde el sexto mes de la intervención.

A Análisis de sensibilidad



B Análisis de equivalencia

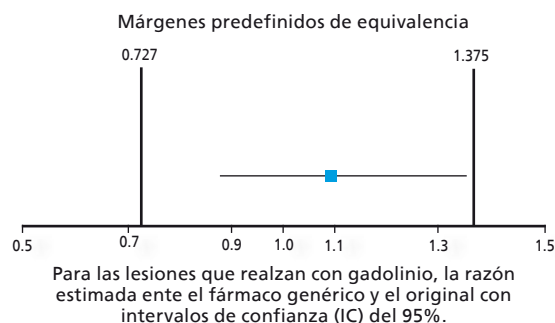


Figura 1. Análisis del resultado principal del estudio.

A. La información es la media estimada calculada del análisis de sensibilidad, que incluye los tres grupos. B. Para estimar la razón entre el fármaco genérico y el original, el análisis incluyó los grupos expuestos a estas preparaciones del compuesto.

a. La media estimada del número de lesiones nuevas y persistentes que realzan con gadolinio durante los meses 7 a 9 para la combinación de pacientes expuestos a acetato de glatiramer genérico y original fue de 0.40.

Se excluyeron del estudio aquellos individuos con más de 15 lesiones en la RMN, para evitar que sujetos con enfermedad muy activa pudieran recibir placebo.

Algunas limitaciones del presente estudio fueron las bajas tasas de reacciones en el sitio de inyección en quienes recibieron placebo, lo que podría asociarse con pérdida del efecto del cegamiento, la falta de diseño del estudio para demostrar reducción en la tasa de recidivas en la población evaluada (si bien con 84 individuos expuestos a placebo podría haberse visto beneficio sobre la tasa de recidivas menor del 30%) y la corta duración de la investigación (si bien la fase de extensión podría mejorar la comprensión de la eficacia, seguridad, inmunogenicidad y efecto del cambio de formas originales a genéricas de acetato de glatiramer a largo plazo).

Tabla 1. Efectos adversos.

| Evento | Número (%) | | |
|--|--|--|------------------|
| | Acetato de glatiramer genérico (n = 353) | Acetato de glatiramer original (n = 357) | Placebo (n = 84) |
| Cualquier evento | 180 (51.0) | 194 (54.3) | 47 (56.0) |
| Cualquier evento grave | 14 (4.0) | 10 (2.8) | 0 |
| Cualquier evento asociado con el abandono del fármaco del estudio o la participación en la investigación | 12 (3.4) | 4 (1.1) | 2 (2.4) |
| Cualquier efecto adverso grave | 12 (3.4) | 17 (4.8) | 2 (2.4) |
| Muerte | 0 | 0 | 0 |
| Efectos adversos más frecuentemente informados ^a | | | |
| Reacciones en el sitio de inyección | 58 (16.4) | 62 (17.4) | 6 (7.1) |
| Reacciones inmediatas posteriores a la inyección | 24 (6.8) | 18 (5.0) | 0 |
| Cefalea | 16 (4.5) | 12 (3.4) | 7 (8.3) |
| Hinchazón del sitio de inyección | 14 (4.0) | 12 (3.4) | 3 (3.6) |
| Nasofaringitis | 13 (3.7) | 23 (6.4) | 6 (7.1) |
| Dolor en el sitio de inyección | 11 (3.1) | 13 (3.6) | 1 (1.2) |

^a Lista de efectos adversos informados por al menos 3% de los pacientes en los grupos tratados con acetato de glatiramer o al menos cinco pacientes que recibieron placebo. El orden se basa en la incidencia en el grupo de acetato de glatiramer genérico.

Los autores concluyen que dado que las patentes para los fármacos utilizados en EM están por expirar es posible diseñar alternativas genéricas para reducir los costos de los pacientes y el sistema de salud.

El acetato de glatiramer genérico es equivalente al preparado original en cuanto a eficacia, seguridad y tolerabilidad para el tratamiento de la EM con recidivas y remisiones.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2016
www.siicsalud.com

| Acceda a este artículo en siicsalud | |
|---|---|
|  | Código Respuesta Rápida <i>(Quick Response Code, QR)</i> |
| | Datos adicionales del autor, palabras clave, patrocinio, conflictos de interés, especialidades médicas, autoevaluación. www.siicsalud.com/dato/resiic.php/149953 |